

Sclerosis multiplex'i tänapäevane ravi

Katrin Gross-Paju, Ulvi Sorro,
Karin Kannel – Lääne-Tallinna Keskhaigla
närvahaiguste keskus

Võtmesõnad: *sclerosis multiplex*,
immunomoduleeriv ravi, beetainterferoonid,
glatirameeratsetaat, natalizumab,
mitoksantroon, tsüklofosfamiid

Sclerosis multiplex (SM) on kõige sagedasem noortel täiskasvanutel puuet põhjustav neuroloogiline haigus. Haiguskulu järgi eristatakse ägenemiste ja remissioonidega, ägenemistega sekundaarse progresseerumisega, ägenemisteta sekundaarse progresseerumisega ja primaarse progresseerumisega SMi vormi. SMi puhul on kasutusel ägenemiste, haiguse kulgu mõjutav ja sümptomaatiline ravi. Ägenemiste raviks kasutatakse metüülprednisolooni. Haiguse kulgu mõjutavad ravimid on profülaktilised, vähendavad ägenemiste arvu ning on efektiivsed ainult ägenemistega haiguskulu korral. Ravimitest on esmavalikuna kasutusel süstitavad beetainterferoonid ja glatirameeratsetaat. Esmavaliku preparaatide ebapiisava efektiivsuse või väga agressiivse kuluga haiguse puhul on näidustatud ka tsütostaatiline ravi mitoksantrooni või tsüklofosfamiidiga. Varajane ravi on tõhusam kui hiline. Käigusolevad ravimiuurinud annavad lootust, et tulevikus võetakse kasutusele ka suu kaudu manustatavad preparaadid.

Sclerosis multiplex (SM) on kõige sagedasem neuroloogiline haigus, mis põhjustab puude teket noortel täiskasvanutel. SM-diagnoosiga inimesi on Eestis 100 000 elaniku kohta ca 100 ehk kokku umbes 1500 inimest. Sarnaselt paljude teiste autoimmuunsete haigustega esineb SMi naistel sagedamini kui meestel (naised haigestuvad ligi kaks korda sagedamini kui mehed).

Esimese tervikliku haiguse kirjelduse koos patoanatomiliste muutustega avaldas 1868. aastal **Jean-Martin Charcot** oma artiklis "Histologie de la sclerose en plaques", kuid juba varem oli avaldatud SMile iseloomulike muutuste kirjeldusi anatoomiaaramatutes ning on teada, et selle haigusega inimesi elas juba 14. sajandil. Haiguse kulgu mõjutavad ravimid võeti kliinilises praktikas kasutusele aga alles 1990. aastate keskel.

SÜMPTOMID JA DIAGNOOSIMINE

Sclerosis multiplex on noorte inimeste haigus, haigestumise tippaeg jääb 20. ja 29. eluaasta vahele. Enamasti tekivad ebamääraseid kaebused varem täiesti tervetel noortel inimestel. Esmased *sclerosis multiplex*'ile iseloomulikud sümptomid on kõige sagedamini tundlikkuse häired: võib olla tuimustunnet, sipelgate jooksmise tunnet, millele alguses noored võib-olla tähelepanu ei pööragi. Kiiremini pöörduvad arsti poole need patsiendid, kellel ilmnevad nägemishäired (nt udu ühe silma ees, topeltnägemine) ja aeglaselt süvenevad või äkki tekkinud liikumishäired – tüüpiliselt käte-jalgade nõrkus (1). Sümptomite tekke põhjuseks on pea- ning seljaajus aksoneid ümbritseva müeliinkesta

kahjustus – demüelinisatsioonikoldded, mis tekitavad närviimpulsside juhtivusbloki. Haiguse käigus lisandub aksonite müeliinkesta kahjustusele ka aksonite läbilõige, mis on pöördumatu puude tekke põhjuseks.

SMi diagnoositakse 2001. aasta McDonaldi diagnoosikriteeriumite järgi, mida on 2005. aastal täiendatud (2). *Sclerosis multiplex*'i diagnoos on kliiniline, kuid uute diagnoosikriteeriumite alusel on väga oluline ka peaaegu ja seljaaju magnetresonantstomograafilise (MRT) uuringu roll. SMi korral on tegemist disseminatsiooniga kesknärvisüsteemis, s.t mitmete kollete esinemisega, ja disseminatsiooniga ajas, s.t koldeid on aja jooksul juurde tekkinud. Kui esinevad SMile iseloomulikud kaebused, siis peaks neuroloog tuvastama neuroloogilise hindamise käigus, et neuroloogiline leid pole tingitud ainult ühest kesknärvisüsteemi kahjustuskoldest, vaid mitmest. Samuti võivad anamneesi täpsustamisel selguda varasemad kaebused, mis viitavad veel mõnele koldele kesknärvisüsteemis, mis hetkel ei pruugi avalduda.

Lisaks kliinilistele andmetele on väga olulised diagnoosi kinnitamiseks ning muude haiguste välistamiseks parakliinilised meetodid: pea- ja seljaaju MRT-uuring ning liikvoriuuring oligoklonaalse gammopaatia selgitamiseks.

Magnetresonantstomograafia on tundlik meetod pea- ja seljaaju demüeliniseeriva kahjustuse visualiseerimiseks (3). Kui esmasele demüelinisatsioonikoldele viitava leiuga (nt nägemisnärvi põletik) patsiendil kliiniliselt mitteavaldavaid koldeid ei visualiseeru, siis tõenäosus, et patsiendil kujuneb välja 5 aasta jooksul SM, on väike (4). MRT-uuring peaaugust on oluline ka diagnoosi kinnitamisel: kui MRTs peaaugust leitakse uus kolle juba üks kuu pärast kõige esimest haigestumist, siis uute diagnoosikriteeriumite alusel on võimalik panna lõplik SM-diagnoos ka ilma uute kliiniliste nähtude tekketa (disseminatsioon ajas) (2).

Liikvoriuuringutest on kõige informatiivsem kvalitatiivne IgG uuring, mille

puhul määratakse kompetentses laboratooriumis oligokloonid isoelektrilise fokuseerimise meetodil (6).

Kui kõik parakliinilised uuringud on normis (pole kesknärvisüsteemi koldeid MRTs, oligokloonid on negatiivsed), siis on SM-diagnoos kahtlane.

SCLEROSIS MULTIPLEX'I ALATÜÜBID

SM-diagnoosiga inimestel võib eristada nelja erinevat haiguse kulu tüüpi (7):

- ägenemiste ja remissioonidega SM,
- sekundaarse progresseerumisega SM ägenemistega,
- sekundaarse progresseerumisega SM ägenemisteta,
- primaarselt progresseeruv SM.

Ägenemise korral tekib või lisandub üks või enam SMile iseloomulikku neuroloogilist sümptomit, esineda võivad nii subjektiivsed sümptomid kui ka objektiivne leid, mis püsib vähemalt 24 tundi. Ägenemise põhjuseks on uue kolde lisandumine kesknärvisüsteemi funktsionaalselt olulisse piirkonda. Ägenemist ei saa diagnoosida siis, kui neuroloogiliste sümptomite süvenemine on seotud muude põhjustega (näiteks uroinfektsioon, palavik) (2). Seega, ägenemist diagnoositakse ka sel juhul, kui patsiendil on SMi kolletele sobivad kaebused, nt käe või jala tuimustunne, mis pole objektiivseeritav neuroloogilisel uurimisel.

Ägenemiste ja remissioonidega SMile on iseloomulikud ägenemised, mis tekivad iseenesest ning mööduvad täielikult või osaliselt, mil seisund stabiliseerub teatud aja jooksul. Selle vormi puhul ei esine SMile iseloomulike nähtude progresseerumist ehk sümptomid ei süvene järk-järgult ilma konkreetsete ägenemisteta.

Progresseerumine on neuroloogiliste sümptomite süvenemine ägenemistevahelisel perioodil. Primaarselt progresseeruva kulu korral ei ole mitte ühtegi neuroloogiliste sümptomite taandumisega haiguse episoodi kunagi olnud ning SM sümptomid on süvenenud vähemalt aasta jooksul (2). Sekundaarse progresseerumise korral haigus-

sümptomid süvenevad samuti pikkamööda, kuid patsiendil on olnud vähemalt üks ägenemine (1).

SCLEROSIS MULTIPLEX'I RAVI

Eristatakse ägenemiste ravi, haiguse kulgu mõjutavat ravi ning sümptomaatilist ravi. Selles artiklis keskendume eeskätt haiguse kulgu mõjutavale ravile.

Ägenemiste ravi. Ägenemise korral tuleb raviga alustada võimalikult kiiresti. Raviga on võimalik kiirendada funktsionaalset paranemist, kuid ägenemiste ravi haiguskulgu ei mõjuta. Raviks kasutatakse metüülprednisolooni annuses 500–1000 mg veenisisesi päevas ühe infusioonina 3–5 järjestikust päeval (8). Kõige tavalisem skeem on 1000 mg kolmel järjestikulisel päeval (9).

Sümptomaatilise raviga mõjutatakse mitmeid *sclerosis multiplex'i* sümptomeid: spastilisus, väsimus, põiehäired, depressioon, düsfaagia, seksuaalelu häired, kõhukinnisus.

Haiguse kulgu mõjutavad ravimid vähendavad ägenemiste arvu ja raskust, uute kollete teket pea- ja seljaajus ning haiguse progresseerumist. Selleks ajaks, kui patsiendil tekivad esmassümptomid, on enamasti peaaegu juba mitmeid varem tekkinud demülinisatsioonikoldeid ja efektiivseim on võimalikult varajane ravi (9). Ravi kiire alustamine on oluline ka seetõttu, et haiguskulgu mõjutavad ravimid on profülaktilised ning nendega pole võimalik vähendada juba tekkinud puuet. Eesmärgiks on käesoleva seisundi säilitamine ning riski vähendamine uute kollete tekkeks pea- ning seljaajus, kliiniliselt on see ägenemiste arvu vähendamine. Parim ravitulemus saadakse patsientidel, kelle ravi alustatakse kohe pärast esimesi ägenemisi, mis on täielikult möödunud. Seega on ravi tõhusaim neil patsientidel, kes on sisuliselt terved, ja ravi eesmärgiks on hoida neid sama tervena aastaid.

SMi ravi on meie praeguste teadmiste kohaselt eluaegne. Ravimid on näidustatud eeskätt ägenemiste ja remissioonidega kulu korral. Esmavaliku ravimid on beetainterfer-

oonid ja glatirameeratsetaat. Teatud juhtudel võib esmavalikuks olla ka mitoksantroon või natalizumab (viimasel pole Eestis haigekassa soodustust). Esmavalikuna kasutatud ravimi ebaefektiivsuse korral ravi muudetakse.

BEETAINTERFEROONRAVI

Beetainterferoonid on looduslikult esinevad tsütokiinid, millel on mitmeid immunomoduleerivaid ning antiviraalseid toimeid.

Kasutusel on 3 preparaati:

- 1) subkutaanne interferoon β 1b (Betaféron), patsient ise süstib ennast ülepäeviti;
- 2) subkutaanne interferoon β 1a (Rebif), patsient ise süstib ennast kolm korda nädalas;
- 3) intramuskulaarne interferoon β 1a (Avo-nex), patsient ise süstib ennast üks kord nädalas.

Beetainterferoonide uuringutes on osalenud 18–55aastased SM-diagnoosiga inimesed, kellel on olnud keskmiselt 1,2–1,7 ägenemist 2 aasta jooksul ning kelle puude raskusaste ei ületa EDSSi (*expanded disability status scale*) järgi 5,5 (suudab käia ilma abita või puhkamata ~ 100 m). Mitmete I klassi uuringute andmetel vähendavad beetainterferoonid ägenemiste arvu nii SM-diagnoosiga inimestel kui ka kliiniliste esmassümptomitega haigetel, kellel on suur risk SMi tekkeks (kliiniliseks disseminatsiooniks ajas ja/või ruumis). Beetainterferoonravi vähendab haiguse aktiivsust MRTs ja tõenäoliselt vähendab puude raskusastet.

Uuringud näitavad, et **subkutaanne interferoon β 1b (Betaféron)** vähendab ägenemiste ja remissioonidega SMi aktiivsust (10, 11), ravi toimel väheneb ägenemiste arv (34% võrra), oluliselt väheneb ka MRTs visualiseeritavate demüelinisatsioonikollete arv (83% võrra) (7). Samuti on tõestatud Betaferoni efektiivsus SMiga inimestel, kellel on lisaks 2 või enamale ägenemisele viimase 2 aasta jooksul sekundaarne progresseerumine (12).

Subkutaanne interferoon β 1a (Rebif) vähendab SMi bioloogilist aktiivsust, raviga väheneb ägenemiste arv 32% võrra, MRTs visualiseeritavate demüelinisatsioonikollete arv 78% (13, 14), samuti on tõestatud ka puude progresseerumise aeglustumine EDSSI järgi (30% võrra) (7). **Intramuskulaarne interferoon β 1a (Avonex)** uuringutes vähenes puude raskuse süvenemine (37% võrra) ja ägenemiste arv (18%) (15, 16).

Eesti ravijuhendi järgi on **beetainterferoonravi näidustatud** kõikidel SM-diagnoosiga inimestel, kellel on kaks või enam ägenemist viimase kahe aasta jooksul. Selle näidustuse alusel kompenseerib haigekassa ravi 100%-liselt. Beetainterferoonravi on näidustatud ka siis, kui on tegemist halva prognoosiga SM-diagnoosiga inimestega (McDonaldi kriteeriumite alusel, kui kliiniliselt esineb küll vaid üks kolle, kuid juba 1 kuu pärast on visualiseeritav vähemalt üks uus kolle). See on grupp haigeid, kellel esimeste sümptomite tekkel visualiseerub MRTs hulgaliselt demüelinisatsioonikoldeid, rohkelt kontrasteeruvaid koldeid peajus, seljaaju kolded, pea- ja seljaaju atroofia ning liikvoris on kõrge IgG indeks või oligoklonaalne gammopaatia (17). Siis võib interferoonravi alustada kohe, ootamata ära teist kliinilist ägenemist, kuid ainult spetsialiseeritud keskuse baasil. Selle näidustuse korral praegu haigekassa soodustust ei ole.

Kui patsiendil on lisaks kahele ägenemisele viimase kahe aasta jooksul sekundaarne progresseerumine, siis on neile näidustatud esmavalikuna subkutaanne interferoon β 1b. Uuringud ei kinnita beetainterferoonide efektiivsust sekundaarse progresseerumisega ilma ägenemisteta SMi korral. Raviskeemides võib kasutada kõiki beetainterferoone (18). Võimalik, et suuremas annuses ja sagedamini süstitavad beetainterferoonid on tõhusamad (19).

Varajane ravi on efektiivsem kui hiline ravi (20). Varajane ravisubkutaansete või intramuskulaarsete beetainterferoonidega (21, 22) pärast SMi esmaseid sümptomeid lükkab edasi teise kliinilise ägenemise teket ja seos

sellega kliiniliste andmete alusel diagnoositud SMi tekke (7).

BEETAINTERFEROONRAVI PRAKTILINE KASUTAMINE

Enne ravi alustamist peab SM-diagnoosiga inimesele andma ülevaate haigusest ning ta peab saama infot ravi efektiivsuse, süstimise ning kõrvaltoimete kohta. Fertiilses eas patsiendid peavad olema nõus jälgima adekvaatseid kontratseptsiooni põhimõtteid (18). Beetainterferoonravil olev SMiga inimene peab olema pideval jälgimisel beetainterferooni välja kirjutanud neuroloogi juures (18), kellel on ka ainuõigus sellele SM-diagnoosiga inimesele beetainterferooniretsepte kirjutada. Neuroloogi ja/või spetsialiseerunud õe vastuvõtul tuleks esimese kahe aasta jooksul käia iga kahe kuu järel, edasi vastavalt vajadusele. Vereanalüüse (kliiniline veri, AST, ALT) peaks kontrollima iga 4 kuu tagant.

Beetainterferoonravi ajal on keskne roll **spetsialiseerunud õel**. Õde tegeleb SMiga inimeste süstiõppega, ravimi kättesaamisega seotud küsimustega, süstiravi jälgimisega ning kõrvaltoimete hindamise ja nõustamisega. Kogu interferoonravi aja jooksul on spetsialiseerunud õde patsiendile tugiisikuks, vajaduse korral ööpäev läbi (23).

RAVI EFEKTIIVSUSE HINDAMINE

Beetainterferoonravi käigus tuleb perioodiliselt anda hinnang ravi efektiivsusele ning vajaduse korral ravi muuta või ära jätta. Ravi hakkab toimima 3 kuud pärast esimese süsti tegemist.

Enamasti määrab pikaajalise ravi tõhususe esimese kahe aasta ravitulemus. Ravi on kindlasti ebaefektiivne sel juhul, kui neuroloogiline leid süveneb ravi foonil esimese 2 aasta jooksul.

Uuringud näitavad, et need patsiendid, kellel ravi foonil esimese kahe aasta jooksul füüsiline puue süvenes, oli ka 6 aasta ravitulemus halb (24). Samas pole oluline mitte ainult füüsiline puue, vaid ka kognitiivsete võimete hindamine neuropsühholoogiliste testidega. Kognitiivsete võimete vähenemi-

ne osutub sageli määravaks inimese töövõime säilitamisel isegi suuremal määral kui füüsiline puue (25). Tõenäoliselt on oluline ka ägenemiste arv esimese kahe aasta jooksul. Hinnanguliselt on umbes 50% neid patsiente, kellel pärast esimest süsti ei teki ei uusi ägenemisi ega ka puude raskuse süvenemist. Neid peetakse suurepäraselt ravile allunuteks (24).

Beetainterferoonravi saaval patsiendil võivad tekkida esimese kahe aasta jooksul kliinilise remissiooni foonil neutraliseerivad antikehad ning ravi võib muutuda 3.–4. raviaastal vähem efektiivseks.

BEETAINTERFEROONRAVI KÕRVALTOIMED

Ravi algul esineb olulisi ning häirivaid kõrvaltoimeid kuni 90%-l patsientidest, kuid need on õige käsitluse korral suhteliselt harva ravi katkestamise põhjuseks.

Sagedasemad kõrvaltoimed on järgmised:

- 1) gripilaadsed sümptomid (50–90%-l patsientidest);
- 2) süstekoha reaktsioon – valu (9–66%), punetus (46–92%), abstsess (5%);
- 3) peavalu, liigesevalud, lihasvalud;
- 4) spastilisuse suurenemine;
- 5) väsimus;
- 6) depressioon;
- 7) naha sügelemine;
- 8) leukopeenia, lümfopenia, neutropeenia, maksaensüümide AST, ALT suurenenud väärtused.

Kõrvaltoimeid esineb ravi algusperioodil rohkem ja need on tugevamad, sealhulgas kõrge palavik, ka koos vappekülma süstimise järel, 3–4 kuu jooksul need sümptomid vähenevad ja kaovad. Paratsetamooli või ibuprofeeni kasutamine süstimise järel hoiab enamasti gripilaadsed sümptomid enam-vähem kontrolli all.

RAVI GLATIRAMEERATSETAADIGA (COPAXONE)

Alates 1. jaanuarist 2008 sai haigekassa 100%-lise soodustuse ka Copaxone, mis on beetainterferoonidele analoogne näidustuse-

ga. Copaxone'i süstib patsient ise iga päev naha alla. Subkutaanne glatirameeratsetaat on polüpeptiid, mille toimemehhanism pole lõpuni selge. Uuritud haiged on põhimõtteliselt sarnased beetainterferoonravi uurin-gutes osalenutega: 18–45aastased patsien-did, kellel oli kaks või enam ägenemist kahe aasta jooksul. I klassi uuringu tulemusena tõestati ägenemiste arvu vähenemist 29% võrra, kuid positiivne efekt puude raskuse vähendamisele polnud statistiliselt oluliselt erinev (26). Teises I klassi uuringus näidati kontrasteeruvate kollete vähenemist 35% võrra, ravieft tekkis 6 kuud pärast ravi alustamist (27).

Eesti ravijuhendi järgi on glatirameeratsetaat ägenemiste ja remissioonidega SMi korral teise valiku preparaat, mis on näidustatud siis, kui interferoonravi pole efektiivne või pole kõrvaltoimete tõttu talutav. Pole kind-laid andmeid selle kohta, et glatirameeratsetaat oleks tõhus progresseeruva kulu korral.

TSÜTOSTAATILINE RAVI

Tsütostaatiline ravi on näidustatud teise või kolmanda valikuna, kui beetainterferoonra-vi on ebaefektiivne või kui on tegemist kiire sekundaarse progresseerumisega. Enne ravi alustamist tuleb põhjalikult kaaluda, kas oodatav kasu kaalub üles võimalikud tekki-vad kõrvaltoimed. Tsütostaatilist ravi tehakse ainult spetsialiseeritud keskustes.

MITOKSANTROON

II ja III klassi uuringutes on uuritud 18–55 aasta vanuseid patsiente, kellel oli kaks ägenemist aasta jooksul (28) või haiguse progresseerumine 1 või enam punkti võrra EDSSi järgi eelneva 12 kuu jooksul (29). Mitoksantroon on väga tõhus. Ravi foonil oli kontrasteeruvate kolleteta SMiga ini-meste arv oluliselt suurem (59%). Oluliselt vähenes ägenemiste arv (77%) ning vähenes ka haiguse progresseerumine – EDSSi järgi 1 punkti suurenemisega patsientide arvu vä-henemine (83%).

Mitoksantrooni manustatakse 12 mg kehapiinna ruutmeetri kohta iga 3 kuu tagant

intravenoosse infusioonina. Kuna ravim on kardiotoksiline, siis tuleb enne ravi algust teha elektrokardiograafiline ja ehokardiograafiline uuring. Enne iga annuse manustamist määratakse kliinilise vere analüüs ning maksa funktsiooni näitajad (AST, ALT).

Kumulatiivne elupuhune doos on 140 mg/m², mitoksantroonravi lõppedes jätkub ravi beetainterferoonide, glatirameeratsetaadiga või tsüklofosfamiidiga.

TSÜKLOFOSFAMIID

Tsüklofosfamiidi pulssravi aeglustab või peatab haiguse progresseerumise. Raviefekt on tõestatud SM-diagnoosiga inimestel, kellel on kiirelt progresseeruv kulg, MRTs kontrasteeruvad kolded, ägenemised ravile eelnenud aasta jooksul, vähem kui 2 aastat progresseerumise faasis. Tsüklofosfamiid pole efektiivne progresseeruva SMi hilistes staadiumites, kus puudub põletikuline aktiivsus või pole kiiret progresseerumist (30).

Tsüklofosfamiidi manustatakse intravenoosselt pulssravina fikseeritud doosis: 800–1200 mg kehapiinna ruutmeetri kohta kuus. Kuna ravim on urotoksiline, siis on oluline küllaldane vedeliku manustamine ravile eelneval ja ravi päeval ning ka ravijärgsel päeval. Enne iga annuse manustamist määratakse kliinilise vere analüüs, maksa funktsiooni näitajad (AST, ALT) ning uriini analüüs.

RAVI NATALIZUMABIGA

Natalizumab (Tysabri) on Eestis registreeritud, kuid pole haigekassa soodusravimite nimekirjas. I klassi uuring, kus osales 942 patsienti, kel oli 1 ägenemine aastas, näitas, et ägenemiste arv vähenes 66% võrreldes kontrollrühmaga. 1. aastal oli ägenemisteta patsiente ravirühmas 77% (kontrollrühmas 56%) ning 2. aastal ravirühmas 67% (kontrollrühmas 41%) (31). Seega on tegemist siiani kõige tõhusama raviga ägenemiste ja remissioonidega SMi korral.

Oluliseks ravitüsistuseks on harva (1/1000) tekkiv progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML) (32). 2008.

aasta septembri seisuga oli ravi natalizumabiga saanud maailmas üle 35 000 patsiendi, kellest ligikaudu 18 000 patsienti oli ravil olnud üle ühe aasta. Koos kliinilistes uuringutes osalenud patsientidega on ravi saanud patsientide arv üle 46 700 (33). Detsembriks 2008 oli PML diagnoositud viiel *sclerosis multiplex*'i põdeval ja natalizumabi saanud patsiendil.

Natalizumab on näidustatud teise valiku ravimina patsientidel, kel ravi beetainterferooniga või glatirameeratsetaadiga pole efektiivne – aastase ravi jooksul on tekkinud üks ägenemine. Esmavaliku ravimiks on natalizumab juhul, kui viimase aasta jooksul esineb vähemalt 2 olulise neuroloogilise leiuga ägenemist ja peaaegu MRTs on 2 või rohkem gadoliiniumiga kontrasteeruvat kollet või on suurenenud T2-kollete arv. Natalizumab pole näidustatud progresseeruva SMi korral.

Natalizumabi manustatakse veenisiseselt tilkinfusioonina 300 mg 28 päeva tagant (31, 34).

UUED RAVIMID

Ravimiuuringute III faasi on praeguseks jõudnud mõned **suu kaudu** manustatavad haiguse kulgu mõjutavad ravimid. Nendest **ingolimod** vähendas 6 kuu jooksul 261 patsiendil II faasi uuringutes ägenemisi 46%. Uuringus, kus osales 306 patsienti, vähendas suures doosis suukaudne **laquinimod** 36 nädala jooksul manustatuna MRTs kontrasteeruvate kollete arvu 40% võrreldes platseeboga.

Sarnase ülesehitusega uuringus vähenes MRTs kontrasteeruvate kollete arv 257 patsiendil 24 nädalaga suukaudse **fumaraadiga** 69% võrreldes kontrollgrupiga.

Intravenoosselt manustatavatest monoklonaalsetest antikehadest näitas **alemtuzumab** II faasi uuringutes võrreldes Rebifiga lootustandvaid tulemusi: 3 aasta jooksul vähenes ägenemiste arv võrreldes beetainterferooni grupiga 74% ning puude progresseerumine 71% (35). Samas esines **alemtuzumabi** saanud grupis tõsise kõr-

valtoimena idiopaatilist trombotsütopeenilist purpurat 3 patsiendil, kellest 2 suri. Lisaks kirjeldati autoimmuunse türeoidiidi juhte (36). III faasi uuringud peaksid näitama, kas ravim on oma ohutusprofiililt vastuvõetav edasiseks kasutamiseks SMi ravis.

KOKKUVÕTE

Sclerosis multiplex'i ravis on toimunud viimase 15 aastaga suured muutused. Kui varem saime rääkida vaid ägenemiste ravist ja sümptomaatilise ravist, siis nüüdisaegsete ravimitega on võimalik oluliselt mõjutada haiguse kulgu, vähendada haiguse ägenemisi ja progresseerumist, mis annab paljudele haigetele võimaluse säilitada tervis, töövõimelisus ja elukvaliteet aastateks.

Ravimite puhul, mida haigekassa praegu kompenseerib, peab arvestama sellega, et ravi hakkab toimima 3–6 kuud pärast esimese süsti tegemist. Samas on muutunud meie arusaam ravi efektiivsuse hindamisest: meie eesmärgiks ei ole enam mitte ainult ägenemiste arvu vähendamine, vaid soovi-

me leida igale patsiendile ravi, mille foonil ei tekiks ägenemisi ega haiguse progresseerumist. Esmavaliku ravimitega saavutame sellise suurepärase tulemuse umbes 50%-l patsientidest. Samas pole mõtet pikalt ravi jätkata esmavaliku ravimitega neil patsientidel, kellel kohe ravi esimestel aastatel hakkab puue progresseeruma. Kui agressiivne peaks olema nende patsientide ravi, kellel on 1. raviaastal näiteks üks ägenemine ilma jääkleiuta, näitab aeg.

Arvestades uuemate ravimite statistiliselt suuremat efektiivsust, võib tekkida kiusatus n-ö vanematest ravimitest täielikult loobuda. Kahjuks pole siiski erinevate uuringute tulemused ekstrapoleeritavad. Seega saab otseseid võrdlusi, mis on parem, mis halvem, teha vaid üksikute uuringute alusel, kus sama uuringu raames on kasutusel olnud erinevad preparaadid, sest ravitulemused sõltuvad otseselt uuritud haigete kontingendist (19).

ulvsor@ltk.ee

KIRJANDUS

1. Paty DW, Hartung HP, Ebers GC, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis: diagnosis and treatment guidelines. *Eur J Neurol* 1999;6(suppl):S1–S35.
2. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7.
3. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2005;58:840–6.
4. Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, et al. Effects of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993;329:1764–9.
5. Berger E, Barkhof F. Multiple sclerosis. In: Demaerel P, ed. Recent advances in diagnostic neuroradiology. Berlin: Springer; 2001. p.235–48.
6. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62:865–70.
7. Goodin DS, Frohman MD, Garmany Jr GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology* 2002;58:169–78.
8. Sellebjerg F, Barnes D, Fillipini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12:939–46.
9. Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006;332:525–7.
10. The IFNB Multiple sclerosis study group. Interferon beta 1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis: I clinical results of a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993;43:655–61.
11. Paty DW, Li DKB, UBC MS/MRI Study group. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis: II MRI analysis results of a multicenter randomized, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1993;43: 662–7.
12. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo controlled multicentre randomized trial of Interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998;352:1491–7.
13. PRISMS Study group. Randomized blind placebo-controlled study of interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498–504.
14. Li DK, Paty DW. UBC MS/MRI analysis research group. PRISMS study group. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double blind placebo-controlled study of interferon beta 1a in relapsing remitting multiple sclerosis. Prevention of relapses and disability by interferon beta 1a subcutaneously in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46:197–206.
15. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in exacerbating relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285–94.
16. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998;43(1):79–87.
17. Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P, et al. Predicting the outcome of optic neuritis: evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. *J Neurol* 2005;252(4):396–402.
18. Oger J, Freedman M. Consensus statement of the Canadian MS Clinics Network on: the use of disease

- modifying agents in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1999;26(4):274–5.
19. Goodin DS. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis. Update and clinical implications. *Neurology* 2008;71 (Suppl 3):S8–S13.
 20. Coyle P. Results of comparative efficacy trial using two formulations of interferon beta 1a in RR multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2001;187(suppl 1):S436.
 21. Comi G, Filippi M, Barkof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001;357:1576–82.
 22. Kappos L, Polman C, Freedman M, et al. Betaferon in newly emerging multiple sclerosis for initial treatment (BENEFIT): clinical results. *Mult Scler* 2005; 11 (suppl 1):S10.
 23. Denis L, Namey M, Costello K, et al. Long-term treatment optimization in individuals with multiple sclerosis using disease-modifying therapies: a nursing approach. *J Neurosci Nurs* 2004;36(1):10–22.
 24. Rio J, Nos C, Tintore M, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006;59(2):344–52.
 25. Rao SM, Leo GJ, Ellington L. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41:692–6.
 26. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268–76.
 27. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A placebo controlled double blind, randomized two-center pilot trial of COP1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:533–9.
 28. Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(2):112–8.
 29. Hartung H, Gonsette R. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *The Lancet* 2002;360:2018–25.
 30. Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Mult Scler* 2002;8(2):142–54.
 31. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM Investigators. A randomised, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;345(9):899–910.
 32. Yousry TA, Major EO, Ryschewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal encephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354(9):924–33.
 33. Thomson JP, Noyes K, Dorsey ER, et al. Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab. *Neurology* 2008;71:357–64.
 34. O'Leary S, Beavin J, Bishop C, et al. Practical guidelines for administering natalizumab: a nursing perspective. *Int J MS Care* 2007;9:1–8.
 35. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–17.
 36. Gold R, Hohlfeld R. Multiple sclerosis therapy: new agents carry new risks. *Practical Neurology* 2006;6:248–51.

SUMMARY

Modern treatment of multiple sclerosis

The article discusses MS drug treatment strategies according to the Estonian MS treatment guidelines. Treatment falls into 3 categories: treatment of relapses, and treatment with immunomodulatory (disease modifying) and symptomatic drugs. Relapses are treated with i/v methylprednisolone 1 gram for 3–5 days. Corticosteroids shorten the duration and possibly also the severity of relapses, but they do not have a significant impact on long-term recovery.

Immunomodulatory drugs are reimbursed in the relapsing-remitting form of MS if the patient has had at least 2 relapses during the past 2 years. First choice medications

are betainterferons or glatiramer acetate. For persons with MS with an active disease course natalizumab is also recommended but it is not reimbursed. If first line treatment fails cytostatic treatment with mitoxantrone or cyclophosphamide serves as an option. It is very important to start treatment as early as possible to reduce the number of relapses and to slow down the progression of the disease. It is probable that oral drugs for treatment of MS will be available in the future. Symptom management is important for spasticity, fatigue, depression, dysphagia, constipation, and bladder and sexual dysfunction.